INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº51

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 13, 14 E 15 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS

Não houve atualização na base *ClinicalTrials.gov*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

Classe de estudo	Nº
REVISÕES SISTEMÁTICAS	0
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	0
ESTUDOS DE COORTE	4
ESTUDOS DE CASO-CONTROLE	0
ESTUDOS TRANSVERSAIS	2
RELATOS/SÉRIES DE CASO	6
OPINIÃO DE EXPERTS	3

NÍVEL DE EVIDÊNCIA

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINAS

ARTIGO DE OPINIÃO \ ESTADOS UNIDOS, DINAMARCA E GUINÉ-BISSAU

Atualmente, várias evidências sugerem que vacinas com patógenos atenuados podem induzir uma proteção mais ampla contra doenças não relacionadas, provavelmente por induzir interferon e outros mecanismos da imunidade inata que ainda não foram identificados. A vacina antipólio oral, por exemplo, reduziu o número de outras infecções virais em pacientes imunizados, quando comparados a pacientes que receberam placebo. Estudos com as vacinas do sarampo e da varíola também demonstraram o mesmo efeito protetor contra outros patógenos. Vacinas com bactérias atenuadas (BCG e coqueluche) também demonstraram proteger as pessoas imunizadas contra outros patógenos inespecíficos da vacina. Vale ressaltar que as vacinas inativadas (patógenos mortos) não parecem exercer o mesmo efeito protetor. Aqui, os autores sugerem o uso da vacina antipólio viral para melhorar ou impedir a infecção por SARS-CoV-2, uma vez que apresenta ótimo perfil de segurança, baixo custo, facilidade de administração e alta disponibilidade. Se provado eficaz contra a COVID-19, imunização de emergência com vacinas vivas atenuadas podem ser usadas para proteção contra outros patógenos emergentes.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion,* 6 de 6 critérios foram atendidos. Apesar do potencial efeito protetor de vacinas atenuadas contra diversos patógenos, apresentadas pelos autores, ainda não há dados que evidenciem a proteção da vacina antipólio oral contra o vírus SARS-CoV-2.

VACINAS

ARTIGO DE OPINIÃO \ NÃO INFORMADO

Neste artigo, o autor destaca as principais iniciativas que estão sendo planejadas para garantir acesso equitativo a todos os países, caso uma vacina eficaz contra a COVID-19 seja desenvolvida. A primeira iniciativa lançada pela Gavi The Vaccine Alliance, se chama Gavi Advance Market Commitment para as vacinas contra COVID-19 (Gavi Covax AMC). Trata-se de um novo instrumento de financiamento destinado a incentivar os fabricantes de vacinas a produzir quantidades suficientes de eventuais vacinas da COVID-19, a fim de garantir o acesso aos países em desenvolvimento. Este fundo visa acelerar a fabricação de uma vacina, em grande escala, e distribuí-la de acordo com a necessidade, e não com a capacidade de pagamento. Outra iniciativa mencionada foi criada em 3 de junho, onde a Itália, França, Alemanha e Holanda lançaram a Inclusive Vaccine Alliance, que visa estabelecer uma base de fabricação europeia para vacinas COVID-19 para a UE e outros países. Uma terceira iniciativa vem de um grupo liderado pelo economista da Universidade de Harvard e Prêmio, Nobel Michael Kremer, que desenvolveu o conceito da AMC. Ele propõe que o governo dos EUA invista US$ 70 bilhões em capacidade de fabricação para vários candidatos promissores à vacina, e pague cerca de US$ 100 por pessoa, para vacinar 300 milhões de cidadãos americanos. São mencionadas ainda as iniciativas

da Center for Global Development, chamada de Benefit-Based AMC, e a COVID-19 Technology Access Pool, proposta pela Costa Rica e adotada pela OMS no mês passado, que também apresenta uma estrutura para alocação global equitativa das vacinas. O autor traz ainda uma breve discussão sobre as fragilidades dessas iniciativas, e aponta quais dessas poderiam ser complementares entre si. Por fim, informa que a AstraZeneca foi o primeiro fabricante de vacinas a se inscrever no novo fundo (Gavi Covax AMC), oferecendo uma garantia de 300 milhões de doses da vacina que está desenvolvendo em colaboração com a Universidade de Oxford, sem fins lucrativos.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 4/6 critérios foram atendidos. Dois critérios não foram aplicados, uma vez que a opinião do autor não foi expressada, nem foram informadas as referências/fontes das informações apresentadas no texto.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O objetivo desta coorte foi analisar o efeito combinado do tratamento com lopinavir/ritonavir (LPV/r) + hidroxicloroquina (HCQ) no curso da COVID-19, em pacientes hospitalizados. Para tal, os pesquisadores compararam a taxa de melhora clínica entre os pacientes que iniciaram o tratamento dentro de cinco dias após o início dos sintomas (tratamento precoce, grupo TP) e aqueles que iniciaram mais tarde (tratamento tardio, grupo TT). A associação entre o momento do tratamento e a probabilidade de mortalidade em 30 dias também foi avaliada, usando modelos logísticos uni e multivariáveis. De acordo com o protocolo interno do hospital, todos os pacientes admitidos com pneumonia por COVID-19 receberam tratamento *off label* com LPV/r (400/100 mg 2x/dia) + HCQ (200 mg 2x/dia, por 5 a 20 dias, dependendo da resposta clínica). A melhora clínica foi definida como uma redução em 2 categorias, numa escala ordinal de 7 categorias, recomendada pelo OMS *R&D Blueprint Group* (onde 1 = não hospitalizado, capaz de retomar as atividades normais, até 7 = morte). O estudo incluiu 172 pacientes: 43 (25%) no grupo TP e 129 (75%) no grupo TT. A mediana de tempo desde o início dos sintomas até o início do tratamento foi de três dias (IQR 2,5-4) no grupo TP, e de oito dias (IQR 6-10) no grupo TT. Como resultados, os autores descreveram que a incidência cumulativa de melhora clínica aumentou ao longo do tempo, de 36,6% no dia 10, para 66,3% no dia 20, e 73,3% no dia 30, sem nenhuma diferença significativa entre os dois grupos (teste de Gray, $p = 0,213$). No final do período do estudo, 23,2% dos pacientes no grupo TP, e 17% do grupo TT haviam morrido. Após o ajuste para variáveis clínicas potencialmente relevantes, os autores destacam que não houve associação significativa entre o momento do início do tratamento e a probabilidade de mortalidade em 30 dias (odds ratio ajustada [aOR] TP *vs.* TT = 1,45, IC95% 0,50-4,19). Oito por cento (8%) dos pacientes interromperam o tratamento devido a distúrbios gastrointestinais graves atribuíveis ao LPV/r. Em conclusão, os autores informam que o início do tratamento com LPV/r + HCQ, nos 5 dias após o início dos sintomas de COVID-19 não foi associado a uma melhoria mais rápida na condição clínica dos pacientes hospitalizados ou a uma probabilidade reduzida de mortalidade em 30 dias. Juntamente com os eventos adversos graves atribuíveis ao LPV/r, os autores alertam que tais

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

observações levantam preocupações sobre o benefício do uso dessa combinação no tratamento da COVID-19. Por fim, destacam que estudos controlados mais rigorosos são necessários, para avaliar a real relação benefício/risco do LPV/r e da HCQ, e defendem que o uso dessa associação deve ser desencorajado em outros contextos.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 10/11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle no estudo. Sendo assim, não se pode excluir a possibilidade de que a melhora clínica observada nos pacientes tratados com LPV/r + HCQ, tenha sido independente de qualquer tratamento recebido. Em adição, uma proporção relativamente grande dos pacientes recebeu outros tratamentos experimentais durante o período do estudo, e esse é claramente um fator de confusão ao se analisar a eficácia da associação LPV/r + HCQ. Não houve avaliação da eficácia dessa associação sobre a redução da carga viral nas secreções nasofaríngeas dos pacientes. Por fim, os autores alertam que os achados sobre o uso potencial de LPV/r + HCQ estão relacionados a pacientes hospitalizados, e tais inferências podem não se estender a pacientes ambulatoriais com sintomas mais leves.

LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ GRÉCIA

O objetivo do estudo foi avaliar o impacto do lopinavir/ritonavir como um terceiro agente no tratamento de infecção por SARS-CoV-2. Foram analisados, retrospectivamente, prontuários de pacientes no período de 1 a 31 de março de 2020. Os critérios de inclusão foram casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2, com avaliação laboratorial completa (contagem de linfócitos, fibrinogênio, dímero D, ferritina, proteína C reativa [PCR] e procalcitonina) nos dias 7 e 14 após a internação. Os casos foram classificados em dois grupos. O grupo A recebeu lopinavir/ritonavir como terceiro agente no regime de tratamento antiviral, enquanto que o grupo B não recebeu essa combinação. Dezesseis pacientes foram incluídos no estudo, sendo oito em cada grupo. Todos receberam hidroxicloroquina e azitromicina. Aqueles que receberam a combinação lopinavir/ritonavir apresentavam febre persistente, linfocitopenia e achados radiológicos graves. A maioria dos pacientes do grupo A eram homens (75%) com comorbidades. Sete pacientes se recuperaram e um necessitou de ventilação mecânica. No grupo B, a maioria dos pacientes tinha idade mais avançada, com comorbidades, mas sem achados radiológicos graves. Quatro pacientes precisaram de intubação. Três deles morreram e um se recuperou. A contagem de linfócitos no dia da admissão foi menor nos pacientes do grupo A. Houve uma redução no número de linfócitos no dia 7, mas, no dia 14, houve aumento significativo. Nos pacientes do grupo B, a alteração foi menos significativa. Os níveis de fibrinogênio foram semelhantes nos dois grupos. As concentrações de dímero D estavam aumentadas no grupo B nos dias 7 e 14, enquanto o grupo A apresentou concentrações mais baixas no dia 14. A concentração de ferritina estava significativamente elevada no dia da admissão para o grupo A, mas diminuiu no dia 14. Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo B. A procalcitonina e a PCR estavam alteradas de maneira semelhante nos dois grupos. Pacientes do grupo A ficaram hospitalizados

por maior período de tempo (A: 14,71 ± 0,76 dias; B: 11,40 ± 2,07 dias, $p = 0,003$). No entanto, o número de dias necessários para o primeiro resultado negativo de RT-PCR para SARS-CoV-2 foi significativamente menor no grupo A (A: 8,86 ± 1,68 dias; B: 13,8 ± 2,68 dias, $p = 0,003$). Apesar das limitações do estudo, os autores concluem que a combinação lopinavir/ritonavir pode reduzir o tempo para negativação viral, em comparação com outros esquemas antivirais.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Apesar da seleção ter ocorrido na mesma população (pacientes com COVID-19), os grupos não foram semelhantes, visto que os pacientes do grupo A, que receberam a intervenção, eram mais graves. Esse fato também pode ser identificado como um fator de confusão, podendo interferir na avaliação dos resultados perante à exposição. A comparação entre os grupos por meio de análise estatística não foi feita para todos os parâmetros clínicos, somente para dias de internação, dias de melhora clínica sem febre e negativação viral. Além disso, os próprios autores reconhecem as limitações de análise de dados retrospectivos e que o tamanho amostral é pequeno, sendo necessários séries maiores de pacientes ou mesmo outros tipos de estudos para avaliar a eficácia do lopinavir/ritonavir no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

CICLOSPORINA

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo do estudo foi descrever a experiência de tratamento com ciclosporina de pacientes transplantados renais com COVID-19. Foram incluídos todos os pacientes transplantados renais com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR entre 15 de março e 24 de abril de 2020. Pacientes foram divididos em 2 grupos. O grupo 1 ($n = 6$) teve minimização da terapia imunossupressora, ou seja, micofenolato e/ou rapamicina foram descontinuados e a dose de inibidores de calcineurina foi reduzida. O grupo 2 ($n = 23$) teve terapia de imunossupressão com ciclosporina, ou seja, foi mantida quando fazia parte do tratamento, e aqueles em uso de tacrolimus ou mTOR-i foram trocados para ciclosporina. O tempo mediano de acompanhamento foi de 43 dias (IQR 35-54). Não foi detectada diferença clínica entre os grupos. Pacientes com mau prognóstico apresentaram parâmetros inflamatórios mais altos. Quatorze pacientes (48,2%) apresentaram lesão renal aguda na admissão, e dez recuperaram a função renal basal no final do acompanhamento (71,4%). Os quatro pacientes que não recuperaram a função renal morreram. Três deles necessitaram de terapia renal substitutiva (10,3%), e pertenciam ao grupo 2. Não foi observado nenhum episódio sugestivo de rejeição aguda. Dado o pequeno tamanho da amostra, os autores relatam não poder tirar conclusões, mas observaram que os pacientes do grupo 2 pareciam ser mais seriamente afetados. Relatam também diversas razões pelas quais decidiram modificar a estratégia terapêutica e prescrever ciclosporina sistematicamente. Dessa forma, 23 pacientes (79,3%) receberam ciclosporina e prednisona. Seis haviam sido tratados com ciclosporina antes da infecção por SARS-CoV-2 e 19 pacientes (65,5%) passaram da terapia imunossupressora habitual para essa combinação. Em relação ao tratamento específico para

SARS-CoV-2, a maioria dos pacientes receberam hidroxicloroquina e antibióticos. Ademais, foram usadas altas doses de esteroides em 18 pacientes (62,1%), tocilizumabe em 9 (31%), imunoglobulinas em 8 (27,6%) e anticoagulantes em 24 (82,75%). No total, 23 pacientes (79,3%) tiveram evolução favorável e receberam alta. A mortalidade foi maior no grupo de minimização da imunossupressão, em comparação com o grupo da ciclosporina: 3/6 (50%) versus 3/23 (13%), respectivamente. Os autores concluem que o protocolo de tratamento atual parece estar associado a resultados favoráveis, mas é necessário um acompanhamento mais longo de uma coorte maior de pacientes.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Foram limitações do estudo: os grupos não são similares em tamanho; fatores de confundimento não foram observados, tampouco estratégias para lidar com eles.

GLICOCORTICOIDE E TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de pulsos de glicocorticoides na síndrome de liberação de citocinas por COVID-19. Essa síndrome é uma complicação grave da infecção por SARS-CoV-2, cuja base do tratamento é o tocilizumabe. Apesar de o uso de glicocorticoides ser controverso, na fase de hiperinflamação, eles podem ser benéficos. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com pacientes admitidos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR e que atenderam a critérios de síndrome de liberação de citocinas. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: (1) pulsos de glicocorticoides; (2) pulsos de glicocorticoides e tocilizumabe; e (3) somente tocilizumabe. Os pulsos foram de 2 mg/kg/dia por 3 dias, seguido de desmame. As variáveis de interesse foram sobrevivência, necessidade de intubação e a combinação desses dois desfechos. Ao todo, 92 pacientes foram incluídos. Destes, 60 (65,2%) receberam apenas pulsos de glicocorticoides, 23 (25%) pulsos e tocilizumabe e 9 (9,8%), apenas tocilizumabe. Ocorreram 7 (7,6%) óbitos e 5 (5,6%) intubações. A variável combinada de intubação e óbito ocorreu em 11 (12,4%) casos. O acompanhamento médio foi de 11 dias. Em todos os casos, as porcentagens de eventos foram menores no grupo de pacientes que receberam pulsos de glicocorticoides. Em relação às razões de risco das variáveis de resultado dos grupos com glicocorticoides versus o grupo em que apenas o tocilizumabe foi administrado, os autores relatam que o risco dos eventos foi menor à medida que o tratamento com glicocorticoides foi considerado, tanto na intubação quanto na variável combinada. Nas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, houve uma tendência de menor necessidade de intubação, morte e da variável combinada. Relata-se que não houve aumento de óbitos no grupo de pacientes que receberam glicocorticoides. A evolução dos marcadores bioquímicos foi variável. Uma diminuição significativa da proteína C reativa foi observada na primeira avaliação após o tratamento, que foi mantida até o final do seguimento nos três grupos. Os autores concluíram que a identificação precoce da síndrome de liberação de citocinas é essencial em pacientes com COVID-19 e que o uso precoce de pulsos de glicocorticoides pode controlá-la, provavelmente com menor necessidade do uso de tocilizumabe e com menos eventos como intubação e morte.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. O estudo não explorou fatores de confundimento ou estratégias para lidar com eles. O período de seguimento (11 dias) foi insuficiente para a ocorrência dos desfechos. Ademais, os autores não declararam estratégias para lidar com dados faltantes. Outras limitações são a natureza retrospectiva, o tamanho da amostra e o número reduzido de eventos clínicos.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

Neste estudo, os autores buscaram avaliar a associação entre inibidores do sistema renina-angiotensina (RASIs) e progressão da COVID-19, sobretudo em casos críticos da doença. Trata-se de um estudo conduzido em um hospital universitário em Amiens (França) e o desfecho primário do estudo foi um desfecho composto: admissão na UTI ou óbito antes da admissão na UTI. Foram incluídos de 499 pacientes que apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2. Destes, 231 não foram hospitalizados {homens 33%; idade mediana [faixa interquartil (IQR)]: 44 (32-54)} e 268 foram hospitalizados [homens 58%; idade mediana (IQR): 73 (61-84)]. Um total de 116 pacientes atendeu ao desfecho avaliado: 47 morreram antes da admissão na UTI e 69 foram internados na UTI. Os pacientes que tiveram o desfecho eram mais propensos a doença cardíaca coronária e estarem tomando RASIs do que os pacientes que não tiveram o desfecho; no entanto, os dois subconjuntos de pacientes não diferiram em relação à idade mediana. Após o ajuste para outras variáveis associadas, o risco de atingir o desfecho foi 1,73 vezes maior (OR: 1,73, IC95%: 1,02-2,93) nos pacientes que faziam uso de um RASI do que nos pacientes não tratados com esta classe de drogas. Essa associação foi confirmada quando a análise foi restrita a pacientes tratados com anti-hipertensivos. Os autores descrevem que o uso a longo prazo da RASIs foi associado de forma independente a um maior risco de COVID-19 grave e uma pior progressão clínica. Contudo, destacam que devido ao amplo uso dessa importante classe de medicamentos, são necessárias provas formais baseadas em ensaios clínicos para melhor entender a associação entre RASIs e complicações da COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não identificaram os possíveis fatores de confusão e, por isso, não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DIVERSAS TECNOLOGIAS

TRANSVERSAL \ CHINA

Neste estudo os autores buscaram avaliar a duração da detecção de carga viral, curso clínico e eficácia do tratamento da COVID-19. Trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico, realizado em 12 hospitais nas províncias de Henan e Shaanxi, perto da província de Hubei, na China. Um total de 149 pacientes com a COVID-19 foram incluídos. A idade média foi de 42 anos e 61,1% (91) eram do sexo masculino. Desses, 133 (89,3%) apresentaram febre, 131 de 144 (91%) apresentaram pneumonia, 27 (18,1%) necessitaram de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), 3 (2%) estavam grávidas e 3 (2%) morreram. Dois recém-nascidos prematuros foram negativos para SARS-CoV-2. No que concerne ao tratamento farmacológico oferecido, objetivo deste informe, 80 (58%) dos 138 pacientes que receberam tratamento, aceitaram tratamento antiviral, incluindo oseltamivir (75 mg a cada 12 horas por via oral), interferon α (2–3 vezes a cada 24 horas, inalação de aerossol) ou lopinavir e ritonavir comprimidos (500 mg duas vezes ao dia, por via oral) isoladamente ou em combinação. A duração do tratamento antiviral foi de 6 a 11 dias (mediana de 8 dias [IQR 7-10]). Vinte e cinco (16,8%) e 26 (17,4%) pacientes receberam glicocorticoides a curto prazo (3-5 dias) e terapias com imunoglobulina intravenosa, respectivamente. O tratamento atual com qualquer agente ou combinação antiviral não apresentou o benefício de encurtar o período de detecção viral e o curso clínico (todos $p > 0,05$). Os autores concluem, quanto ao tratamento, que as terapias antivirais atuais foram ineficazes para reduzir a duração da detecção de carga viral e o curso clínico em contextos do mundo real e que estudos adicionais sobre agentes antivirais e vacinas eficazes são necessários com urgência.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não identificaram os possíveis fatores de confusão e, por isso, não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes.

NATALIZUMABE

RELATO DE CASO \ ESPANHA

Neste estudo, os autores relatam o caso de um paciente com esclerose múltipla tratado com natalizumabe que desenvolve COVID-19. Um homem de 18 anos, sem histórico médico, apresentou febre, tosse e mal-estar. Raio-x do tórax mostrou opacidades bilaterais em vidro fosco sugestivas de pneumonia viral. O exame de sangue revelou apenas ligeira elevação de fibrinogênio (602 mg/dL) e proteína C reativa (4,26 mg / dL). A IL6 era baixa (2 pg/mL). No entanto, o RT-PCR foi negativo para SARS-CoV-2. Mesmo com o primeiro exame diagnóstico negativo, o paciente recebeu tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina, devido a alta suspeita clínica de COVID-19. No sétimo dia após o início dos sintomas, o paciente testou positivo para SARS-CoV-2. Uma semana após início do tratamento, o paciente se recuperou completamente. Os autores sugerem que o natalizumabe, administrado 48 horas antes do paciente apresentar os sintomas de COVID-19, bloqueou integrinas

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

(proteínas de adesão, no qual acredita-se que favoreça a entrada de SARS-CoV-2 nas células humanas) o que pode explicar uma baixa taxa de replicação viral e, consequentemente, causar os resultados negativos repetidos da PCR para SARS-CoV-2, bem como um curso brando da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não descreveram qual a dose e o tempo de terapia com natalizumabe, hidroxicloroquina e azitromicina. Além disso, falaram superficialmente os aspectos demográficos do paciente. Apesar do tratamento bem sucedido, estudos com um número maior de pacientes podem confirmar a eficácia e segurança dessa terapia.

ONCOTHERAD

RELATO DE CASO \ *BRASIL*

Neste artigo, os autores relatam o caso de um paciente do sexo masculino, 78 anos, sob imunoterapia ativa contra um câncer de bexiga não-músculo invasivo de alto grau (CBNMI), que foi diagnosticado com COVID-19 grave. O paciente se encontrava inserido em um ensaio clínico, onde recebia terapia com o OncoTherad, um complexo de fosfato inorgânico nanoestruturado sintético, associado a uma proteína glicosídica, com propriedades antitumorais e imunomoduladoras. Antes do diagnóstico de infecção pelo SARS CoV-2, o paciente apresentou tosse seca, inapetência, coriza e mal-estar. Em 01/04/20, após 24 horas do relato dos sintomas, as condições clínicas do paciente evoluíram para febre (38,3°C), dor de cabeça e dispneia (pO^2 = 66,4 mmHg, $SatO^2$ = 87%, frequência respiratória = 21 bpm). A tomografia computadorizada (TC) do tórax revelou áreas de opacidade em vidro fosco no parênquima pulmonar, com distribuição bilateral e predominância nos lobos superior e médio direito. O regime de tratamento da COVID-19 incluiu: ceftriaxona 2 g (por 6 dias, via IV), azitromicina 500 mg (por 6 dias, via IV) e Tamiflu 75 mg (2x/dia, por 5 dias, via oral); associado a aplicações semanais consecutivas de imunoterapia com OncoTherad (50 mg/mL por semana, via IM, durante 4 semanas). Após 72 horas de internação, observou-se diminuição da coriza, tosse e ausência de febre. No entanto, o paciente continuou a apresentar inapetência e fadiga aos mínimos esforços. A oxigenoterapia foi mantida e, após o 6º dia de internação, uma melhora significativa da condição inflamatória pulmonar resultou em $SatO^2$ = 94% sem necessidade de oxigenoterapia. No 8º dia, a oxigenoterapia foi removida e os seguintes parâmetros foram observados: pO^2 = 96,2 mmHg e $SatO^2$ = 98%; melhoras nas imagens de TC do tórax; ausência de febre, tosse atenuada e aumento do apetite. O paciente recebeu alta no 10º dia de internação. Em conclusão, considerando a idade do paciente, comorbidades relacionadas (hipertensão) e tabagismo, os autores acreditam que a imunoterapia com OncoTherad teve um papel protetor contra a COVID 19, impedindo a evolução da infecção para uma condição com risco de vida. Destacam que, devido ao perfil de segurança do OncoTherad, a investigação de seu uso profilático, ou durante os estágios iniciais da infecção por COVID-19, seria uma etapa importante para determinar a eficácia deste composto. Por fim, alertam que são necessárias investigações adicionais para entender completamente a eficácia imunomoduladora do OncoTherad no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 e sua relação com o metabolismo lipídico e outros metabólitos identificados.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram descritas de forma superficial. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após a intervenção, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada. Por fim, os próprios autores alertam que novas investigações devem ser realizadas, a fim de confirmar as observações feitas a partir deste relato de caso.

METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *GRÉCIA*

O uso de corticosteroides (CS) na pneumonia da COVID-19 grave ainda é controverso. Desta forma, os autores descrevem no relato de caso de seis pacientes, o uso de CS de forma precoce e por curto período de tempo com o objetivo de avaliar desfechos de melhora clínica após o uso desta terapêutica. Todos os pacientes foram positivos para infecção por SARS-CoV-2 pelo teste RT-PCR. Os dados dos pacientes foram extraídos de um estudo coorte prospectivo. Todos desenvolveram hipóxia grave ($PaO2/FiO^2$ < 300mmHg). A mediana de idade foi de 58 anos (variação de 45-64 anos), 5/6 são do sexo masculino, não fumantes e histórico médico sem comorbidades. Todos apresentavam febre, tosse e dispneia leve ao esforço e infiltrados pulmonares após vários dias do início dos sintomas,com mediana 7,8 dias (variação de 6 a 12 dias) e hipoxemia na admissão, mediana PaO^2/FiO^2 : 190mmHg (variação de 113-252 mmHg) ou desenvolveu ao longo da hospitalização com mediana de 1,5 dias desde a admissão (intervalo de 0 a 3 dias), configurando a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Os pacientes receberam o tratamento do protocolo local (azitromicina, hidroxicloroquina, beta-lactâmicos, profilaxia com heparina de baixo peso molecular e oxigenoterapia). Um dos pacientes testou positivo para Influenza A e recebeu oseltamivir, enquanto quatro pacientes não receberam hidroxicloroquina devido a deficiência da enzima G6PD. O tratamento com corticosteroides foi iniciado (metilprednisolona 125mg/1x ao dia) após a evidência de hipoxemia e da tempestade de citocinas. Após o uso de corticosteroide (CS) nos seis pacientes, a febre diminuiu e ocorreu o alívio da dispneia dentro de 48 horas. No dia 3 após o início do tratamento, quatro pacientes tiveram redução dos valores, na maioria ou de todos, dos marcadores inflamatórios e o CS foi descontinuado. Um curso de tratamento até 5 dias foi continuado em dois pacientes que apresentaram a diminuição dos marcadores inflamatórios no dia 5 do uso do CS. A oxigenação melhorou gradualmente e evitou a ventilação mecânica em todos os 6 pacientes. O tempo necessário para atingir $PaO^2/ FiO^2 > 300$mmHg variou de 6 a 18 dias (mediana 11,8 dias), configurando uma taxa mais lenta de resolução inflamatória no pulmão quando comparada à sistêmica. O CS foi bem tolerado, pois não houve reação grave. Dois testes de RT-PCR para confirmar a depuração viral na alta hospitalar realizado em todos pacientes em um intervalo de 24 horas (mediana 17,2 dias, intervalo 14-23 dias). Os autores concluem que seu estudo não traz uma definição sobre o uso do CS na COVID-19, mas sim uma conscientização sobre a eficácia em potencial do uso dessa terapêutica em pacientes com SRAG, jovens e sem comorbidades.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Os resultados dos marcadores inflamatórios não estavam claramente descritos ou tabulados, embora os autores demonstraram em gráfico a sua evolução no decorrer da hospitalização dos pacientes.

OSELTAMIVIR, HIDROXICLOROQUINA E CEFTRIAXONA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores descrevem o relato de caso de três pacientes com teste positivo para Influenza A e a COVID-19. Todos apresentaram linfopenia e elevação da proteína C reativa, da taxa de sedimentação de eritrócitos, creatinina quinase, fibrinogênio, D-dímero, IL-6, ácido lático e lactato desidrogenase. Paciente 1: homem, 57 anos, na admissão com febre intermitente, tosse seca e piora da falta de ar nos últimos dois dias. Histórico médico de hipertensão, diabetes mellitus e infarto do miocárdio com a inserção de cardioversor desfibrilador implantável automático. Sinais clínicos e imagens de raio-X e TC consistentes COVID-19, foi iniciado o tratamento ceftriaxone, azitromocina, oseltamivir e hidroxicloroquina com monitoramento cardíaco (intervalo QTc). Após cinco dias de tratamento com esse fármacos, permaneceu sem febre e saturação acima de 95% por três dias e recebeu alta. Paciente 2: mulher, 35 anos, sintomas clínicos de febre, dor de cabeça, tosse seca, dificuldade para respirar e diarreia por 5 dias. Admitida no hospital com saturação de 97% e, em exame físico, significante taquicardia. Exames de imagens, raio-X e tomografia computadorizada (TC), consistentes com a COVID-19. Foi iniciado o tratamento com ceftriaxone intravenosa, azitromocina intravenosa, oseltamivir e hidroxicloroquina. Monitorização contínua do intervalo QT corrigido (QTc). Paciente permaneceu por 6 dias febril e no dia 7 não apresentou febre, recebeu alta. Paciente 03: mulher, 68 anos, admitida com estado mental alterado, dificuldade para respirar e diarreia leve. Histórico médico de hipertensão, diabetes mellitus e refluxo gastroesofágico. Saturação de 62%, com taquicardia e taquipneia. Houve piora rápida da condição clínica do paciente e necessitou ventilação mecânica. Em exame de imagem por raio-X e CT apresentou congestão venosa pulmonar leve a moderada, opacidade nebulosa bilateral do espaço aéreo e CT de tórax sem contraste apresentou extensos infiltrados bilaterais dispersos. Iniciou tratamento com ceftriaxone, azitromicina, hidroxicloroquina e oseltamivir. Apresentou lesão renal aguda, com histórico de doença renal crônica. A paciente sofreu uma parada cardíaca no mesmo dia da admissão e veio a óbito. Os autores concluem que coinfecção não piora os sintomas e os desfechos clínicos, embora seja essencial reconhecer as coinfecções para direcionar o tratamento. Além disso, reforça a importância da população ser imunizada para a influenza A, a fim de evitar a coinfecção.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não descrevem detalhadamente a dose, frequência de uso e via de administração da terapêutica utilizada. Não está claramente descrito sobre a presença de eventos adversos após a intervenção. Os pacientes, ao receberem alta hospitalar, não realizaram o teste de PCR novamente identificar se há ainda infecção por SARS-CoV-2. Os autores desenvolvem uma discussão detalhada sobre a coinfecção de Influenza A e a COVID-19, bem como os possíveis que estão com estudos clínicos em andamento.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

RELATO DE CASO \ IRÃ

Trata-se do relato de cinco casos (4 mulheres e 1 homem) que reportam os efeitos da administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos. Os casos apresentados são de quatro mulheres e um homem, sendo que apenas uma mulher não tinha nenhuma comorbidade. Todos receberam algum tratamento, que os autores denominaram de padrão, porém variou entre cada caso. Como o curso clínico dos pacientes não melhorou após o tratamento padrão, todos passaram a receber IGIV, o que impediu a piora dos sintomas clínicos. Todos os pacientes foram tratados com IGIV em altas doses (0,3-0,5 g/kg) por 5 dias consecutivos, para que nenhum paciente recebesse menos de 25g do medicamento. Todos os pacientes apresentaram uma resposta terapêutica desejável e receberam alta do hospital com uma condição clínica estável após a recuperação, que ocorreu entre 1-2 dias após a infusão de IGIV. Os autores reportam que o tratamento com doses terapêuticas de IGIV pode melhorar a condição clínica e a saturação de O2 e impedir a progressão de lesões pulmonares em pacientes com COVID-19 em estágio grave da doença nos quais os tratamentos padrão falharam.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram contemplados. As características demográficas dos pacientes não foram claramente descritas, não foram mencionados efeitos adversos ou algum aprendizado além do apontado na conclusão, de que o tratamento com IGIV pode ser eficaz. Vale ressaltar que relatos de caso não oferecem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisão por parte dos gestores.

REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ ESTADOS UNIDOS

Uma chinesa de 51 anos, sem histórico médico significativo, trabalhava como enfermeira em um ambulatório de medicina em Wuhan, China, onde cuidava de pacientes com sintomas do trato respiratório, mas sem diagnóstico confirmado de COVID-19. Três dias antes da internação, a paciente chegou aos Estados Unidos, onde foi direcionada para uma instalação governamental para cumprir um isolamento de 14 dias. Um dia antes da admissão, a paciente desenvolveu tosse, febre, calafrios e suores. Nesse mesmo dia, foi diagnosticada com COVID-19 por teste de RT-PCR. Na admissão, sua temperatura era de 38,4 °C, pressão arterial de 101/69 mmHg, frequência cardíaca de 84 batimentos por minuto, frequência respiratória foi de 17 respirações por minuto e a saturação de oxigênio de 96% no ar ambiente. Devido à persistência da febre, hipoxemia, evolução dos achados radiológicos do tórax e função hepática levemente anormal, a paciente passou a ser tratada com remdesivir, 200 mg por via intravenosa no dia 1, seguido de 100 mg por dia. Nos dias seguintes, houve melhora na saturação de oxigênio e a paciente tornou-se afebril. Durante o tratamento, não foram observados efeitos adversos. No entanto, os autores relatam não saber se o remdesivir ocasionou a melhora clínica ou se ela ocorreu devido ao curso da doença.[14]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram contemplados. Apesar do uso do remdesivir, os autores mencionaram não conseguir mensurar a causa e efeito dessa terapia com a melhora clínica da paciente. Mais estudos são necessários para definir a eficácia e segurança desse fármaco no tratamento de pacientes com COVID-19.

AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Trata-se de uma revisão narrativa cujo objetivo foi verificar o papel da azitromicina na COVID-19. Para tanto, foi realizada uma busca na base MEDLINE com os seguintes termos de pesquisa azitromicina e infecções virais, azitromicina e SARS-CoV2, azitromicina e COVID-19, azitromicina e prolongamento de Qt, azitromicina e cloroquina e prolongamento de Qt . Sabe-se que a azitromicina possui propriedades imunomoduladoras e antivirais. Estudos *in vitro* demonstraram sua capacidade para reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-8, IL-6, TNF alfa), reduzir o estresse oxidativo e modular as células T-helper. Ao mesmo tempo, existem evidências clínicas do papel da azitromicina na síndrome respiratória aguda grave e MERS. Algumas evidências preliminares demonstraram resultados controversos em relação à eficácia da azitromicina em combinação com a hidroxicloroquina para COVID-19. Um estudo francês demonstrou 100% de negativação virológica de seis pacientes tratados com azitromicina e hidroxicloroquina versus 57,1% dos pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5%, no grupo controle ($p < 0,05$). Por outro lado, outra série de casos não revelou eficácia em onze pacientes tratados com a mesma combinação e doses. Além disso, existem algumas preocupações quanto à associação de azitromicina e hidroxicloroquina devido ao potencial de prolongamento do intervalo Qt. De fato, os dois medicamentos têm esse efeito colateral e as evidências sobre o uso seguro dessa combinação são controversas. O *American College of Cardiology* e a *European Society of Cardiology* definiram recomendações para o uso de azitromicina e hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19: i) avaliação das características clínicas do paciente; ii) correção de hipocalemia para um nível > 4 mEq/l e de hipomagnesemia para um nível > 2 mg/dl; interrupção de qualquer terapia com inibidores de bomba de prótons (exceto em pacientes com histórico de úlcera ou síndrome de Zollinger-Ellison). Para controlar a produção de ácido clorídrico, devido à suspensão dos inibidores citados, é sugerido o uso de antiácidos como o sucralfato, com administração de pelo menos três horas antes das terapias para COVID-19. Os autores concluem que, apesar da necessidade de encontrar rapidamente soluções para a COVID-19, é necessário avaliar a relação risco-benefício. No entanto, com base em evidências clínicas e pré-clínicas e em resultados preliminares, a azitromicina pode ser um tratamento em potencial no combate à COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, a metodologia de busca e seleção de artigos foi descrita de forma superficial e subjetiva. Traz considerações abrangentes sobre a azitromicina no tratamento da COVID-19, mas também considera estudos sobre azitromicina e infecções virais de maneira geral. Por fim, não há evidências suficientes para garantir que a azitromicina, em uso isolado ou em combinação com hidroxicloroquina, é eficaz para o tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Chumakov K, Benn CS, Aaby P, Kottilil S, Gallo R. **Can existing live vaccines prevent COVID-19? Science (6496), 1187-1188**.368. Doi: 10.1126/science.abc4262
2. Usher A D. **COVID-19 vaccines for all? World Report**. Lancet. 2020 13-19 June; 395(10240): 1822–1823. Published online 2020 Jun 11. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31354-4
3. Giacomelli A, Pagani G, Ridolfo AL, *et al.* **Early administration of Lopinavir/Ritonavir plus hydroxychloroquine does not alter the clinical course of SARS-COV-2 infection: a retrospective cohort study**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123299.
4. Panagopoulos P, Petrakis V, Panopoulou M, Trypsianis G, Penlioglou T, Pnevmatikos I, *et al.* **Lopinavir/ritonavir as a third agent in the antiviral regimen for SARS-CoV-2 infection**. Journal of Chemotherapy. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1775424
5. Rodriguez-Cubillo B, Moreno de la Higuera MA, Lucena R, Valdes Franci E, Hurtado M, Calvo Romero N, *et al.* **Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? Am J Transplant [Internet]**. 2020 Jun 12;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/ajt.16141
6. Callejas Rubio JL, Luna del Castillo J de D, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. **Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2**. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320302839
7. Liabeuf S, Moragny J, Bennis Y, Batteux B, Brochot E, Schmit JL, Lanoix JP, Andrejak C, Ganry O, Slama M, Maizel J, Mahjoub Y, Masmoudi K, Gras-Champel V. **Association between renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19 complications**. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Jun 12:pvaa062. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa062.
8. Zeng QL, Li GM, Ji F, Ma SH, Zhang GF, Xu JH, Lin WB, Xu GH, Zhang GQ, Li GT, Cui GL, Liu N, Zeng FJ, Ai ZG, Xu GF, Liu N, Liang J, Zhang MM, Li C, Zhang ZH, Wang ZS, Li Z, Yu ZJ. **Clinical course and treatment efficacy of COVID-19 near Hubei Province, China: a multicentre, retrospective study**. Transbound Emerg Dis. 2020 Jun 12. doi: 10.1111/tbed.13674.
9. Aguirrea C, Lallana VM, Blandino AB, Río B, Vivancos J. **COVID-19 in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab: may the blockade of integrins have a protective role? Multiple Sclerosis and Related Disorders**. 44 (2020) 102250. Doi: https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102250
10. Delafiori J, Alonso JCC, Santos LA, *et al.* **A 78-year Old Urothelial Cancer Patient with Faster Recovery from COVID-19: Potential Benefit from Adjuvant Active Immunotherapy**. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3609259
11. Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, Vlassi L, Levounets A, Zervas E, Gaga M. **Can steroids reverse the severe COVID-19 induced 'cytokine storm'?**. J Med Virol. 2020 Jun 12;. doi: 10.1002/jmv.26165. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32530507.
12. Konala VM, Adapa S, Naramala S, Chenna A, Lamichhane S, Garlapati PR, Balla M, Gayam V. **A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19**. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020 Jan-Dec;8:2324709620934674. doi: 10.1177/2324709620934674. PubMed PMID: 32522037.

13. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, Sara Ansari, Shafiee E, Bastani E, Kokhazadeh T, Tavan H. **Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series**. Virology. 2020 May 25;548:1-5. doi: 10.1016/j.virol.2020.05.006.
14. Segar S, Bouland D, Torriani F, Kwak K, Asudani D, Taplitz R, Gupta V. **Flight of the COVID-19 patient: experience with a Wuhan evacuee: a case report**. Journal of Medical Case Reports (2020) 14:66. Doi: https://doi.org/10.1186/s13256-020-02396-8
15. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. **Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology**. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053.
16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (16 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972